

454.002

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Application of:  
BORREDON et al  
Serial No.:  
Filed: Concurrently Herewith  
For: MONOMETHYLATION...  
HETEROCYCLES

600 Third Avenue  
New York, NY 10016  
July 31, 2003


**PRIORITY DOCUMENT**

Hon. Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

With respect to the above-captioned application, Applicants claim the priority of  
the attached application as provided by 35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted,  
Muserlian, Lucas and Mercanti

  
Charles A. Muserlian, 19,683  
Attorney for Applicant(s)  
Tel. # (212) 661-8000

CAM:sd

Enclosure: Certified Priority Document

French Patent Application No. 02 09820 filed August 1, 2002  
Return Receipt Postcard





# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **27 MAI 2003**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'M+Leuc', is written over a horizontal line.

**Martine PLANCHE**





INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>1 AOUT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0209820</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>- 1 AOUT 2002</b>		<b>1</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE SNPE Service Propriété Industrielle 12, Quai Henri IV 75181 PARIS - CEDEX 04 FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) B.1189 - P1/D7			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2</b> NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
<b>3</b> TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé de monométhylation d'hétérocycles azotés			
<b>4</b> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5</b> DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SNPE	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		7 . 1 . 2 . 0 . 1 . 3 . 4 . 3 . 2	
Code APE-NAF		2 . 4 . 6 . A	
Adresse	Rue	12, Quai Henri IV	
	Code postal et ville	75004 PARIS	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.48.04.66.66	
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



La présente invention concerne un procédé de mono  
méthylation d'hétérocycles azotés. De tels hétérocycles,  
comme la famille des azoles, ont des applications dans  
divers domaines tels que l'agrochimie, la pharmacie, les  
5 biotechnologies, les peintures et les colorants.

L'homme du métier connaît déjà des procédés de N-  
méthylation d'hétérocycles azotés. Certains procédés  
consistent à alkyler les hétérocycles azotés avec des  
10 halogénures d'alkyle ou des sulfates d'alkyle, ces  
procédés présentent de nombreux inconvénients. Certains  
réactifs comme le sulfate de diméthyle sont très  
toxiques. De plus, le produit obtenu nécessite un  
procédé complexe de purification. Des procédés utilisant  
15 des réactifs moins toxiques pour l'environnement ont  
alors été proposés. Ainsi, plusieurs procédés de  
méthylation par le carbonate de diméthyle ont été  
envisagés.

Les auteurs d'un article paru dans Liebigs Ann.  
20 Chem. (Liebigs Ann. Chem. 1987, 1, 77) décrivent un  
procédé de N-méthylation de l'imidazole, du  
benzimidazole et de leurs dérivés par réaction de  
l'hétérocycle azoté avec du carbonate de diméthyle en  
présence d'une base (du carbonate de potassium) et d'un  
25 catalyseur de transfert de phase (l'éther couronne  
[18-6]). Les inconvénients d'une telle synthèse sont le  
coût élevé et la toxicité de l'éther couronne. De plus,  
une opération de séparation du catalyseur du milieu  
réactionnel est nécessaire en fin de réaction.

30 Un procédé décrit dans le brevet WO 96/08537, ne  
faisant pas intervenir d'éther couronne a alors été  
proposé. Ce procédé consiste à produire des pigments  
organiques en méthylant des hétérocycles par du  
carbonate de diméthyle, en présence de carbonates ou  
35 d'hydroxydes alcalins. La réaction est effectuée à une  
température comprise entre 80°C et 150°C, sous pression





atmosphérique, présente l'avantage d'être simple de mise en oeuvre. De plus, le fait de soutirer le méthanol en continu, c'est-à-dire de le distiller au fur et à mesure de sa formation, permet de contrôler la température du milieu réactionnel. Cela présente plusieurs avantages. Le procédé est ainsi applicable à plusieurs familles d'hétérocycles azotés et pas seulement aux hétérocycles ayant un point d'ébullition élevé, de l'ordre de 250°C. Cela permet également d'ajouter du carbonate de diméthyle en grande quantité dans le milieu réactionnel sans en faire baisser la température. La cinétique de la réaction étant fonction de la quantité de carbonate de diméthyle dans le milieu réactionnel, la réaction est effectuée avec une très bonne cinétique.

Ce procédé s'applique non seulement à des hétérocycles ayant une température d'ébullition de l'ordre de 190°C ou supérieure à 190°C, de l'ordre de 250°C, mais aussi à des hétérocycles ayant des températures d'ébullition plus basses, de l'ordre de 120°C.

De façon générale, le procédé s'applique à des hétérocycles ayant une température d'ébullition supérieure ou égale à 120°C.

De préférence, les hétérocycles azotés sont choisis parmi les azoles et leurs dérivés benzéniques, l'indoline, la pyrazolidine, la morpholine, la pipérazine et l'azépine.

On appelle azoles des composés hétérocycliques à cinq chaînons dont au moins un atome d'azote est lié à un atome d'hydrogène. On pourra citer comme azoles contenant un atome d'azote, l'indole et le carbazole et comme azoles contenant deux atomes d'azote l'imidazole, le benzimidazole, le pyrazole et l'indazole. Les azoles contenant trois atomes d'azote sont notamment les triazoles et benzotriazoles et l'azole contenant cinq atomes d'azote est le pentazole.



surmonté par une colonne de distillation et d'un réfrigérant.

On introduit d'abord l'hétérocycle azoté, soit seul, soit avec une partie de la quantité de carbonate de diméthyle qui sera utilisée au cours de la réaction.

Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à une température comprise entre 100°C et 200°C, de préférence entre 120°C et 180°C.

Le procédé étant continu ou semi-continu, le carbonate de diméthyle est ensuite introduit dans le milieu réactionnel avec un débit compris entre 0,001 et 1 mol/mol de substrat.h, le substrat étant l'hétérocycle azoté.

L'hétérocycle azoté peut aussi être introduit en continu, en mélange avec du carbonate de diméthyle, avec un rapport molaire carbonate de diméthyle : hétérocycle azoté compris entre 1 et 10, de préférence entre 1 et 3.

Le méthanol produit au cours de la réaction est distillé au fur et à mesure de sa formation.

En fin de réaction, on laisse refroidir le milieu réactionnel à température ambiante et on récupère le produit méthylé.

Lorsque l'hétérocycle azoté contient au moins deux atomes d'azote, liés chacun à un atome d'hydrogène, le produit mono-méthylé formé est également soutiré au fur et à mesure de sa formation.

Les exemples qui suivent illustrent, à titre non limitatif, des variantes de mise en oeuvre de l'invention.

30

#### Exemple 1 : synthèse du 1-méthylimidazole

La réaction est effectuée dans un réacteur de 250 ml. Le réacteur est équipé d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un système d'alimentation tel que l'on puisse l'alimenter en continu tout au long de la

35



### Exemples 3 : synthèse de la N-méthylpipérazine

Le montage utilisé est le même que celui décrit à l'exemple 1. On introduit dans le réacteur 43,07g de pipérazine, soit 0,5 mole. On chauffe ensuite le milieu à 110°C et on maintient cette température tout au long de la réaction.

Le carbonate de diméthyle est introduit dans le réacteur avec un débit de 100 mmoles/h, pendant 10 heures.

Le méthanol produit est distillé au fur et à mesure de sa formation. On distille également le carbonate de diméthyle en excès, afin de stabiliser la température du milieu réactionnel à 110°C.

On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel, jusqu'à température ambiante. On récupère 14,52g de 1-méthylpipérazine, soit 0,145 mole, ce qui correspond à un rendement de 29 %.

### Exemple 4 : synthèse du N-méthylpyrazole

Le montage utilisé est le même que celui décrit à l'exemple 1.

On introduit dans le réacteur 20,64 g de pyrazole, soit 0,3 mole et 4,5 g de carbonate de diméthyle, soit 0,05 mole.

On chauffe ensuite le milieu à 140°C et on maintient cette température tout au long de la réaction.

Le carbonate de diméthyle est introduit dans le réacteur avec un débit de 60 mmoles/h, pendant 8 heures.

Le méthanol produit est distillé au fur et à mesure de sa formation.

On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel, jusqu'à température ambiante. On récupère 17,24g de N-méthylpyrazole, soit 0,21 mole, ce qui correspond à un rendement de 70 %.



On introduit dans le réacteur 20,64g de pyrazole soit 0,3 mole et 4,5g de carbonate de diméthyle, soit 0,05 mole.

On chauffe ensuite le milieu à 140°C puis on introduit le carbonate de diméthyle dans le réacteur avec un débit de 60 mmoles/h (soit 5,4 g/h), pendant 8 heures. Le soutirage du méthanol formé n'a pas été effectué.

On constate que la température du milieu réactionnel est restée stable à 140°C pendant 1 heure puis a diminué progressivement jusqu'à 115°C en fin de réaction. On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel, jusqu'à température ambiante. On récupère seulement 3,53g de N-méthylpyrazole soit 0,042 mole, ce qui correspond à un rendement de 14%.

Le N-méthylpyrazole est donc obtenu avec un rendement nettement inférieur (14 %) à celui obtenu avec le procédé objet de l'invention, avec soutirage du méthanol (rendement de 70 %, exemple 4).





7. - Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le carbonate de diméthyle est introduit dans le milieu réactionnel avec un débit compris entre 0,001 mol/mol d'hétérocycle azoté.h et 1 mol/mol d'hétérocycle azoté.h.

8. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hétérocycle azoté contient au moins deux atomes d'azote liés chacun à un atome d'hydrogène.

10.

9. - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'hétérocycle azoté mono-méthylé est soutiré en continu.

15

20

25

30

35



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		B.1189 - PI/D7	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0209820	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Procédé de monométhylation d'hétérocycles azotés			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> SNPE 12, Quai Henri IV 75004 - PARIS			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois Inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BORREDON	
Prénoms		Elisabeth	
Adresse	Rue	6, Impasse de la Menthe	
	Code postal et ville	31170	TOURNEFEUILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GASET	
Prénoms		Antoine	
Adresse	Rue	75, Allée de Brienne	
	Code postal et ville	31000	TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		25 JUL. 2002	
Carol WALIGORSKI Chef du Service Propriété Industrielle PG 10206		